

Az IVIG használatának tapasztalatai septicus állapotban lévő intenzív osztályos gyermekeken

Dr. Rác Katalin

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, Szeged

A sepsis napjainkban is az egyik legjelentősebb halálóki tényező az intenzív osztályokon ápoltságok körében. Pathomechanismusáról egyre több adat áll rendelkezésünkre. Az antibiotikumok széles körű alkalmazása és a szupportív terápia fejlődése ellenére nagyon fontos a septicus folyamat kezdetének mielőbbi felismerése, a korai hatékony kezelés elkezdése, a terápiás próbálkozások állandó bővítése.

A sepsis első leírói között Hippokratész nevével találkozhatunk, aki megfigyelte, hogy a rothadás, sebgennyedés a szervezet megbetegedését, megsemmisülését hozza létre. Definícióját Schottmüller fogalmazta meg 1914-ben: a szervezetbeli fertőző gócból kiáramló baktériumok bekerülnek a vérkeringésbe és betegséget hoznak létre. Napjainkban a *sepsissel kapcsolatos definíciókat*, megfogalmazásokat 1991-ben konszenzus konferencián dolgozták ki és 2003-ban megrendezett International Sepsis Definitions Konferencián revideálták.

- Infectio: pathogén kórokozó behatolása a szervezetbe.
- Bacteriaemia: baktérium jelenléte a vérben.
- SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome): különböző behatásokra (infectio, égés, trauma) létrejövő szisztémás gyulladással válaszreakció.
- Sepsis: infectio hatására kialakuló szisztémás gyulladással válaszreakció.
- Súlyos sepsis: sepsis szervműködési zavarral.
- Septicus shock: sepsis szervműködési zavarral hypotoniával, hypoperfusióval.

- MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome): sepsis következtében több szerv funkció zavara.
- MOF (Multiple Organ Failure): sepsis következtében több szerv funkció elégtelensége.

A sepsis *előfordulása* a legfiatalabb és a legidősebb életkorban a leggyakoribb, a nagyon fiatalok és a nagyon öregek megbetegedése. Bármilyen alapbetegség mellett a halálozás előfordulása kétszeres emelkedést mutat.

Létrejöttében szerepet játszik a szervezet legyengült állapota, járványok kialakulása, higiénia hiánya, fertőző betegségek időszakai, meglévő alapbetegségek, fejlődési rendellenességek, sebészeti beavatkozások, szerv transzplantációk, veleszületett vagy szerzett immundefectusok, közösségekben való tartózkodás (óvoda, iskola, kollégiumok), hosszú kórházi kezelés, de lehet veleszületett is.

A *tünetek* az egész szervezetet érintő, általános tünetek mellett szerv és életkor specifikusak lehetnek:

- általános: általános állapot megváltozása, „rosszul kinéző újszülött”, hypothermia, hyperthermia, hepato-splenomegalia
- idegrendszeri: kitöltött kutacs, lethargia, tudatzavar, nyugtalanság, irritabilitás, görcs, hypotonia
- cardiovascularis: tachycardia, bradycardia, hypotensio, csökkent myocardium kontraktilitás, csökkent perifériás vascularis resistentia., csökkent szervperfúzió
- légúti: tachypnoe, dyspnoe, apnoe,
- gastrointestinalis: táplálhatatlanság, hányás, hasmenés, haspuffadás, melaena, haematemesis
- vese: oliguria, anuria
- bőr: sápadt, márványozott, cyanotikus, kiütés, petechia, vasculitis, icterus

A *diagnosis* felállításában a tünetek mellett az élettani paraméterek (hő, L, P, RR, diuresis) megváltozásának és az igazoló vagy kizáró laborvizsgálatoknak van fontos szerepe.

Laborvizsgálatok

- vérkép (fehérvérsejt szám, hemoglobin, thrombocytá szám)
- gyulladási paraméterek: Procalcitonin (PCT), C-reaktív protein (CRP), süllyedés (We)

- elektrolitok (nátrium, kálium, vércukor, calcium), összfehérje, albumin, laktátszint,
- máj- és vesefunkció
- coagulogram
- sav-bázis háztartás
- liquor vizsgálat
- mikrobiológiai tenyésztések: váladékok (torokváladék, nasopharyngealis tampon, mellkas punctatum, vizelet), hemokultura, liquor, PCR, gyorsteszt, kenetfestések,
- képalkotó eljárások: röntgen, ultrahang, CT, MRI, izotóp, EKG, EEG,

A sepsis kezelésében az elsődleges az *oki terápia*, amely a kórokozó antimikrobás kezeléssel történő elpusztítását jelenti előbb empirikusan, majd a tenyésztéseknek megfelelően célzott, szükség szerint kombinált, az életkornak, kórokozó előfordulásának ismeretében, a vér-agy gát és a vese működését figyelembe véve és a helyi rezisztenciát szem előtt tartva.

A *supportív kezelés* magába foglalja a megfelelő centralis vénán keresztüli folyadékbevitelt, a betegség súlyosságához igazodó légzés-támogatást (oxigén, lélegeztetés), keringéstámogatást, a coagulatio helyreállítását, súlyos esetekben a veseműködés támogatását és természetesen a megfelelő táplálást (entalis, parenteralis, részleges, teljes).

Napjainkban nagyon sok tudományos közleményben olvashatunk a sepsis immunológiai kezeléséről, az *immunmodulációról*.

Ezen a területen vannak már elérhető eljárások és kísérletes lehetőségek, amelyekről megoszlanak a vélemények és az ajánlások.

Elérhető eljárások

- Gyulladáscsökkentő szerek: corticosteroidok, ibuprofen, prostaglandin E, pentoxyphyllin.
- Oxigén scavengerek: N-acetylcystein, selenium, E vit.
- Coagulatiót befolyásoló szerek: antithrombin III, aktivált protein C.
- Védekezőrendszert erősítő gyógyszerek: immunglobulinok, interferon- γ , G-CSF, immuntáplálás.
- Egyéb szerek: növekedési hormon, ketoconazol, polymin B, taurolidin, FFP, cetecholaminok.

Kísérletes lehetőségek

- Antiendotoxin monoclonalis antitestek
- Mediator antagonisták: PAF-receptor antagonisták, anti-TNF antitestek
- Adhesiógátlás: leukocytá integrin
- Nitrogénmonoxid

A legismertebbek és a talán a legtöbb megfigyeléssel, tapasztalattal az *immunglobulinokról* rendelkezünk.

Immunglobulinok

- Immunglobulin típusok: IgM, IgG (4), IgA (2), IgD, IgE
- Felépítésük: H-nehéz, L-könnyű, diszulfid hidak stb.
- Immunglobulinok hatásai: passzív immunizálás
- fertőzés-gátló
- gyulladáscsökkentő
- immunmoduláló
- *Alkalmazási területek*
- primer és szekunder antitesthiányos állapotok
- átmeneti immunhiányos állapotok (súlyos fertőzés, sepsis, HIV)
- immunkomplex és autoimmun betegségek (ITP, Guillan-Barre, Kawasaki sy., JRA)
- fehérjevesztéses állapotok (égés, műtét)
- antiepileptikus kezelés (West-sy, Lennox-Gastout sy.)

Sepsisben csökken a keringő immunglobulinok mennyisége, romlik a neutrophil granulocyták kemotaxisa, opszonizációs aktivitása, baktericid funkciója.

Hatásuk a több területen érvényesül.

- toxininaktiváció
- leukocyták és a serum baktericid aktivitásának stimulálása
- citokin hatások módosítása
- complement cascade modifikálása

Néhány esetben adása során mellékhatásokkal is találkozhatunk: myalgia, láz, borzongás, hidegrázás, hányinger, hányás, vérnyomásesés stb.

Előadásunkban az SZTE Gyermekklinika Intenzív osztályára felvett betegek adatait dolgoztuk föl és a sepsis kritériumait figyelembe véve, szeretnénk az adatokat ismertetni. A gyerekeknek egy része bizonyos alapbetegséggel is rendelkezik felvételekor: kromoszóma eltérés, volt

koraszülött, kardiológiai, nephrológiai, neurológiai, haematológiai, anyagcserebetegség, stb.

Septikusnak tekintettünk valakit, ha

- o a korábbiakhoz képest rossz vagy romló általános állapotban volt,
- o infekcióra utaló laboreredményei,
- o pozitív tenyésztési leletei voltak,
- o légzéstámogatást és/vagy
- o keringéstámogatást esetleg állapotromlása miatt cardiopulmonalis resuscitációt igényelt.

A feldolgozott betegek adatait a következő táblázatokban részleteztük.

1. táblázat. Az utolsó három évben felvett összes és septikus beteg valamint mindkét csoportban az exitek száma. A nagy beteglétszám magában foglalja azokat az egyéb alapbetegség miatt fokozottabb megfigyelést igénylő betegeket is (kb.100-120 gyerek/év), akik bizonyos altatásos beavatkozások utáni 24 órás szoros observáció miatt igényelnek intenzív ellátást

	2002	2003	2004	Összesen	
Betegszám	426	463	567	1458	100 %
Exit	23	20	18	61	4,2 %
Sepsis	36	27	47	110	7,5%
Exit	11	7	8	26	24 %

2. táblázat. A felvett septikus betegek életkor és nemek szerinti megoszlása

	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Életkor	0-13 év	0-23 év	0-24 év		
	<2 év-23	<2 év-16	<2 év-38		
Fiú	15	16	18	49	45%
Lány	21	11	29	61	55%

3. táblázat. A sepsis mellett egyéb alapbetegséggel is rendelkező betegek és az exitek száma évekre lebontva. Ebben a csoportban adataink az irodalomban foglaltakhoz hasonlóak, a mortalitás 30%-os

	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Sepsis + alapbetegség	26	13	23	72	65%
Exit	10	6	5	21	30%

4. táblázat. A fertőzés forrása szerint közel hasonló volt az arány az otthonról hozott és az egyéb alapbetegségek miatt hosszú idő óta klinikánkon ápolt gyermekek fertőzése között

Fertőzés forrása	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Otthon	14	15	21	50	45%
Nosocomialis	19	10	16	45	40%
Intrauterin	3	2	10	15	14%

5. táblázat. A fertőzések leggyakrabban a légutak területéről indultak ki, amelyeket a központi idegrendszeri megbetegedések, a has-bélrendszer fertőzései és a bőr infectiói követtek. A húgyutak területéről kiinduló sepsis betegeink között nem fordult elő

Fertőzés helye	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Légút	26	18	33	77	70%
Kp. idegrendszer	4	5	5	14	13%
Has, bél	2	1	2	5	4,5%
Húgyút	0	0	0	0	0%
Bőr	0	2	1	3	2,7%

6. táblázat. Kórokozót a septikus betegektől levett minták 72%-ban tudtunk kimutatni és a leggyakrabban előfordulókat mutatjuk itt be

	P.aeruginosa	27
	Serratia	18
	Klebsiella pn (ESBL Kleb.)	17 (4)
	Streptococcus B.	14
Kórokozók	Str.pneumoniae	10
(pozitív: 72%)	E.coli	9
	Gomba	9
	H.influenzae	5
	N.meningitidis C	4
	MRSA	3

7. táblázat. A laboreredmények között néhány kifejezetten szélsőséges értékkel is találkoztunk, amelyeket ebben a táblázatban láthatunk. Ezek természetesen nem egy betegben és nem egyszerre fordultak elő. Napjainkban a procalcitonin (PCT) vizsgálatok száma még tovább emelkedett és a legérzékenyebb módszernek tartjuk a sepsis korai diagnózisában

	Vizsgálat	Vizsgálatok száma	Szélsőségek
	C-reaktív prot.	71%	432 mg/l
	Procalcitonin	64%	197,4 ng/ml
Labor eredmények	Fehérvérsejt	100%	44 G/l
	Thrombocyta	100%	12 G/l
	Haemoglobin	100%	62 g/l
	WE	28%	186 mm/ó

8. táblázat. A 8. és 9. táblázatban az általunk alkalmazott a kezeléseket láthatjuk. Minden septicus gyermek kapott antibiotikumot és fele immunglobulint. A megfelelő supportív kezeléssel együtt, főleg ha alapbetegsége is volt betegünknek, amely miatt már valamilyen immunhiányos állapotot feltételezünk (szívműtét után, táplálkozáskorlátozás anyagcsere betegségben, volt koraszülött stb.) a fertőzésből való meggyógyulásban feltétlenül pozitív szerepet játszott

Kezelés	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Lélegeztetés	20	14	24	58	52%
CPR	6	4	6	16	14%
Kardiális támogatás	11	7	16	34	31%
O ₂	14	9	13	36	32%

9. táblázat

Kezelés	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Antibiotikum	36	27	47	110	100%
Immunglobulin	25	13	17	55	50%
Dialysis	2	3	1	6	5%
Mellkas drain	4	2	3	9	8%

10. táblázat. A septicus betegek közül felvételtkor 10% (11 gyermek) volt súlyos, shock-kos állapotban, közülük 8-at elvesztettünk. A következő (11. táblázat) részletesen tartalmazza a betegeknek az adatait

	2002 (36)	2003 (27)	2004 (47)	Összesen (110)	
Septicus shock	3	3	5	11	10%
Exit	2	2	4	8	73%

11. táblázat. A septikus shock miatt felvett gyermekek közül négynek nem volt semmilyen alapbetegsége. 7 gyermek kapott immunglobulint, közülük négy exitált

Dátum	Beteg	Alapbetegség	Kórokozó	IG (7)	Exit (4)
	K. R.	Igen	PS.	Igen	Igen
2002	K. M.	Igen	Salmonella	Nem	Igen
	Sz. S.	Igen	Klebsiella	Igen	Nem
	B. R.	Igen	Negatív	Igen	Nem
2003	Ú. Á.	Nem	N.men.C.	Nem	Igen
	B. H.	Igen	Cryptc.	Igen	Igen
	K. B.	Nem	E.coli	Igen	Igen
	V. V	Igen	PS.	Nem	Igen
2004	S. V.	Nem	Str.B	Igen	Igen
	N. H	Nem	PS.	Nem	Igen
	N. Á.	Igen	ESBL.Kleb	Igen	Nem

12. táblázat. Osztályunkon a három év alatt összesen 72 esetben adtunk sepsis és egyéb betegségekben immunglobulint, zömében Humaglobint, a legsúlyosabb septikus esetekben IgM dúsított Pentaglobint

	2002	2003	2004
Immunglobulin(72)	29	19	24
Fiú	13	9	12
Lány	16	10	12
Infectio (55)	25 (36)	13(27)	17(47)
Exit	10(40%)	7(53%)	6(35%)
Egyéb (17)	4	6	7
Exit	0	0	0

13. táblázat. Az immunglobulinokat nagy mennyiségű chylusos mellkasi folyadékgyülem jelentkezésekor, postoperatív időszakban és súlyos RSV fertőzésekben, valamint Kawasaki és Guillain–Barre szindrómában, valamint malignus epilepsiában is alkalmaztuk betegeinken. Ebből a betegcsoportból nem veszítettünk el egy beteget sem

	2002	2003	2004
<i>Egyéb (17)</i>	4	6	7
Chylus	2	0	1
Post op	1	2	3
RSV	0	3	0
Kawasaki sy.	1	1	0
Guillain-Barre sy.	0	0	2
Malignus epilepsia	0	0	1

Az immunglobulinokat az intenzív osztályon intravénás, lassú infúzióban adtuk, összesen 72 betegnek. Dózisa: sepsisben, 250 mg/kg/die 3–5 napon át, Kawasaki szindrómában 2 gr/kg/die egy alkalommal, Guillain-Barre szindrómában 400mg/kg/die 3 napon át. Mellékhatást, szövődményt nem tapasztaltunk.

Tekintettel a heterogén beteganyagra sepsisben az immunglobulin terápia egyedüli hasznosságára vonatkozó messzemenő következtetést levonni nem lehet, az időben elkezdett komplex kezelés kiegészítéseként azonban hatása feltétlenül jónak mondható.

Konklúzió

- A sepsis megfogalmazása változhat, a betegek besorolása könnyebb, de a beteg ugyanolyan gyorsan tud septicus shockba kerülni, mint eddig.
- A fiatal életkor, a súlyos alapbetegség a sepsisben rossz prognosztikai faktor.
- A súlyos alapbetegség mellett kialakult sepsis kezelése még összetettebb, nehezebb és ennek a csoportnak sokkal nagyobb a mortalitása is.
- Az alapbetegség gyógyulását, kimenetelét a sepsis ronthatja, ugyanígy a septicus beteg javulásában az alapbetegség progressziója végzetes lehet.

- A sepsis követésében a gyulladáshoz tartozó paraméterek közül az egyik legmegbízhatóbb a procalcitonin szint vizsgálata.
- Septikus betegekben az oki kezelés elsődlegessége mellett, az időben elkezdett immunglobulinok alkalmazása a komplex, supportív terápiával együtt képezi a gyógyítás alapját.
- A szervezet súlyos legyengülése miatt kialakult átmeneti immunhiányos állapotokban adott immunglobulin nagyon jó hatékonyságú.
- Az immunglobulin terápia bizonyos betegségeknél (Kawasaki sz., Guillen-Barre sz.) egyértelműen hatásosnak bizonyult.